

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naratriptan Orifarm 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää naratriptaanihydrokloridia vastaten 2,5 mg naratriptaania.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 81 mg laktoosia, vedetön, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vihreä, kalvopäällysteinen, pitkulainen tabletti suunnilleen 12x5x4 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ennako-oirein tai ilman niitä esiintyvien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen akuuttihoito.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Naratriptan Orifarm -tabletti tulisi ottaa niin varhain kuin mahdollista migreenipäänsärlyn alettua, mutta se on tehokas myöhemminkin otettuna.

Naratriptan Orifarm -tabletteja ei pidä käyttää profylaktisesti.

#### Annostus

##### *Aikuiset (18 – 65-vuotiaat)*

Suosittelun Naratriptan Orifarm-annos on yksi 2,5 mg tabletti.

Jos ensimmäinen tabletti on poistanut oireet, mutta ne uusiutuvat, voidaan ottaa toinen tabletti edellyttäen, että on kulunut vähintään neljä tuntia edellisestä annoksesta. Enintään kaksi 2,5 mg:n tablettia voidaan ottaa 24 tunnin kuluessa.

Jos potilas ei saa helpotusta ensimmäisestä Naratriptan Orifarm -tablettista, saman kohtauksen hoitoon ei pidä ottaa toista tablettia, koska tästä ei ole osoitettu olevan hyötyä.

Naratriptan Orifarm -valmistetta voidaan kuitenkin käyttää seuraavien migreenikohtauksien hoitoon.

##### *Nuoret (12 – 17-vuotiaat)*

Nuorilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin voimakas plasebovaikutus. Naratriptaania tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu ja siten sen käyttöä ei voida suositella.

##### *Pediatriset potilaat*

Naratriptan Orifarm -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Naratriptan Orifarm 2,5 mg kalvopäällysteinen tabletti.

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi tabletti sisältää naratriptaanihydrokloridia vastaten 2,5 mg naratriptaania.

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 81 mg laktoosia, vedetön, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti.

Vihreä, kalvopäällysteinen, pitkulainen tabletti suunnilleen 12x5x4 mm.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Ennako-oirein tai ilman niitä esiintyvien migreenikohtausten päänsärkyvaiheen akuuttihoito.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Naratriptan Orifarm -tabletti tulisi ottaa niin varhain kuin mahdollista migreenipäänsäryn alettua, mutta se on tehokas myöhemminkin otettuna.

Naratriptan Orifarm -tabletteja ei pidä käyttää profylaktisesti.

#### Annostus

##### *Aikuiset (18 – 65-vuotiaat)*

Suositeltu Naratriptan Orifarm-annos on yksi 2,5 mg tabletti.

Jos ensimmäinen tabletti on poistanut oireet, mutta ne uusiutuvat, voidaan ottaa toinen tabletti edellyttäen, että on kulunut vähintään neljä tuntia edellisestä annoksesta. Enintään kaksi 2,5 mg:n tablettia voidaan ottaa 24 tunnin kuluessa.

Jos potilas ei saa helpotusta ensimmäisestä Naratriptan Orifarm -tablettista, saman kohtauksen hoitoon ei pidä ottaa toista tablettia, koska tästä ei ole osoitettu olevan hyötyä.

Naratriptan Orifarm -valmistetta voidaan kuitenkin käyttää seuraavien migreenikohtauksien hoitoon.

##### *Nuoret (12 – 17-vuotiaat)*

Nuorilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin voimakas plasebovaikutus. Naratriptaenin tehoa tässä potilasryhmässä ei ole osoitettu ja siten sen käyttöä ei voida suositella.

##### *Pediatriset potilaat*

Naratriptan Orifarm -valmistetta ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa.

##### *Iäkkäät (yli 65-vuotiaat)*

Naratriptaenin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole selvitetty ja sen vuoksi käyttöä ei

suositella tämänikäisille.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt, maksimivuorokausiannos on yksi 2,5 mg tabletti. Naratriptaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Suurin vuorokausiannos potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt vähän tai kohtalaisesti on yksi 2,5 mg tabletti. Naratriptaanin käyttö on vasta-aiheista potilaille, joiden maksan toiminta on voimakkaasti heikentynyt (ks. kohta 5.2).

#### Antotapa

Naratriptan Orifarm -tabletit niellään kokonaisina veden kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisemmin sairastettu sydäninfarkti. Iskeeminen sydäntauti, Prinzmetalin varianttiangina / sepelvaltimospasmi, perifeerinen verisuonitauti. Potilailla esiintyvät iskeemisen sydänsairauden oireet.

Potilaalla on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Keskivaikea tai vaikea hypertonia tai lievä kontrolloimaton hypertonia.

Huomattavasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 15 ml/min) tai maksan toiminta (Child-Pugh luokka C).

Ergotamiinin tai sen johdannaisten (myös metysergidin) ja jonkin triptaanin/5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistin samanaikainen antaminen.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Naratriptaania tulee käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma.

Naratriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegiseen, basilaariseen tai oftalmoplegiseen migreeniin.

Ennen kuin mikä tahansa akuuttihoito aloitetaan päänsärkypotilailla, joilla aikaisemmin ei ole diagnosoitu migreeniä tai joilla esiintyy migreenille epätyypillisiä oireita, tulisi sulkea pois muut mahdolliset vakavat neurologiset sairaudet. On otettava huomioon, että migreenipotilailla sinänsä saattaa olla suurempi riski saada tiettyjä aivoverisuoniperäisiä häiriöitä (mm. aivohalvaus tai TIA).

Auravaiheessa, ennen migreenipäänsäryn alkamista otetun naratriptaanin turvallisuus ja teho on vielä selvitettävä.

Kuten muitakaan 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonisteja, naratriptaania ei tule antaa potilaille, joilla on iskeemiselle sydänsairaudelle altistavia tekijöitä, mukaan lukien potilaat, jotka tupakoivat paljon tai jotka käyttävät nikotiinin korvaushoitoa, ilman mahdollisen sydänsairauden ennakkoselvitystä (ks. kohta 4.3). Erityistä varovaisuutta on noudatettava postmenopausaalisten naisten ja yli 40 -vuotiaiden miesten kohdalla, joilla on näitä altistavia tekijöitä. Ennakkoselvityksissä ei kuitenkaan kaikkien potilaiden sydänsairaus välttämättä tule ilmi ja joissakin erittäin harvoissa tapauksissa vakavia sydänoireita on esiintynyt 5-HT<sub>1</sub>-agonisteja saaneilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta.

Pian naratriptaanin ottamisen jälkeen potilaalle saattaa ilmaantua ohimeneviä oireita: rintakipua ja

puristavaa tunnetta, joka voi olla voimakasta ja tuntua myös kurkussa (ks. kohta 4.8). Kun oireiden katsotaan olevan merkki iskeemisestä sydänsairaudesta, naratriptaatin ottaminen on lopetettava ja potilaan tila on arvioitava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Naratriptaanissa on sulfonamidikomponentti ja sen vuoksi on teoreettisesti mahdollista, että sulfa-allerginen potilas voi saada allergisen reaktion naratriptaanista.

Suosittelua naratriptaaniannosta ei tule ylittää.

Serotoniinisyndroomaa (johon on liittynyt mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston oireita ja hermosto-lihasoireita) on raportoitu, kun triptaaneja on annettu samanaikaisesti selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI:t) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI:t) kanssa. Jos naratriptaatin käyttö yhdessä SSRI:n tai SNRI:n kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaita on syytä seurata tarkoin, erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jolloin annoksia nostetaan, tai jos hoitoon lisätään jokin muu serotonerginen lääke (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, jos triptaaneja käytetään yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden kanssa.

Minkä tahansa kipulääkkeen pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon, voi tehdä päänsäryn pahemmaksi. Jos potilas kokee tai epäilee tällaista, hänen tulee ottaa yhteys lääkäriin ja lopettaa hoito. Lääkkeiden liikakäyttöön liittyvää päänsärkyä on syytä epäillä potilailla, joilla on usein päänsärkyä huolimatta säännöllisestä päänsärkylläkkityksestä (tai juuri sen vuoksi).

Tämä lääkevalmiste sisältää vedetöntä laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisissä lääketutkimuksissa ei tullut ilmi interaktioita alkoholin tai ruuan kanssa.

Naratriptaani ei estänyt monamiinioksidaasi-entsyymejä *in vitro*. Sen vuoksi sillä ei ole suoritettu *in vivo* interaktiotutkimuksia MAO-inhibiittoreiden kanssa.

*In vitro* tutkimusten perusteella on päätelty, että suuri määrä eri sytokromi P450-isoentsyymejä osallistuu vähäisessä määrin naratriptaatin metaboloitumiseen. Sen vuoksi spesifien sytokromi P450-isoentsyymien välittämät merkittävät metaboliset interaktiot ovat epätodennäköisiä (ks. kohta 5.2).

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu interaktioita beetasalpaajien, trisyklisten antidepressiivien tai selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien kanssa.

Ehkäisytabletit vähensivät naratriptaatin kokonaispuhdistumaa 30 %:lla ja tupakointi lisää kokonaispuhdistumaa 30 %:lla. Annoksia ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

Koska 60 % naratriptaanista erittyy munuaisten kautta, aktiivisen munuaiserityksen vastatessa noin 30 %:sta kokonaispuhdistumasta, voivat interaktiot muiden munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden kanssa olla mahdollisia. Naratriptaatin turvallisuusprofiilin perusteella sen erittymisen estymisellä ei todennäköisesti ole merkitystä, mutta on otettava huomioon, että naratriptaani voi estää muiden lääkkeiden aktiivista erittymistä.

Interaktioista ergotamiinin, ergotamiinia sisältävien valmisteiden, dihydroergotamiinin tai sumatriptaatin kanssa on rajoitetusti tietoa. Teoriassa näiden ja muiden 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistien samanaikaiseen käyttöön naratriptaatin kanssa liittyy lisääntynyt sydämen vasospasmin mahdollisuus (ks. kohta 4.3).

Naratriptaatin ottamisesta on oltava kulunut vähintään 24 tuntia ennen kuin potilas voi ottaa ergotamiinia sisältävää lääkettä tai jotain muuta triptaania / 5-HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistia. Vastaavasti

ergotamiinivalmisteen ottamisesta on oltava kulunut vähintään 24 tuntia ennen naratriptaanin ottamista.

Joissakin raporteissa kuvataan potilaita, joilla on serotoniinisydroomaan sopivia oireita: henkisen tilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo/lihaspoikkeavuuksia selektiivisen serotoniinin takaisinotonestäjän (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinotonestäjän (SNRI) ja triptaanien käytön seurauksena (ks. kohta 4.4).

#### 4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät osoita suoraa teratogeenista vaikutusta. Naratriptaanin on kuitenkin havaittu hidastavan kanin sikiön luunmuodostusta ja mahdollisesti vaikuttavan alkion elinkelpoisuuteen.

Prospektiivisiin raskausrekistereihin on markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa raportoitu vähemmän kuin 60 syntynyttä lasta naisille, jotka olivat raskauden aikana altistuneet naratriptaanille. Koska tietoa on kertynyt vähän, syntyvään lapseen kohdistuvaa epämuodostumien riskiä raskaudenaikaisessa käytössä ei voida lopullisesti arvioida.

Naratriptaanin käyttöä tulisi harkita vain, jos äidille koitua hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

##### Imetys

Naratriptaani ja/tai sen metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Vastasyntyneiden rottien preja postnataalisessa kehityksessä havaittiin ohimeneviä vaikutuksia vain silloin, kun emon altistus oli huomattavasti suurinta humaani-altistusta suurempi. Ei ole tutkittu minkälaisina pitoisuuksina naratriptaani erittyy äidinmaitoon. Lapsen altistuksen minimoimiseksi imettämistä suositellaan välttämään 24 tuntia naratriptaanin ottamisesta.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Migreenistä tai sen naratriptaanihoidosta johtuvaa uneliaisuutta saattaa esiintyä. Tarkkaavaisuutta vaativia tehtäviä (esim. auton ajo tai koneiden käyttö) suorittavien on syytä olla varovaisia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Jotkut haittavaikutuksina raportoiduista oireista voivat kuulua itse migreenikohtaukseen.

Haittavaikutukset on luokiteltu yleisyyden mukaan käyttäen seuraavia luokkia: yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Harvinainen	Anafylaksia
<b>Hermosto</b>	
Yleinen	Kihelmöinnin tunne, huimaus, uneliaisuus
Harvinainen	Voimakas uneliaisuus (sommelenssi)

<b>Silmät</b>	
Melko harvinainen	Näköhäiriöt
<b>Sydän</b>	
Melko harvinainen	Bradykardia, takykardia, sydämentykytys
Hyvin harvinainen	Sepelvaltimospasmi, angina pectoris, sydäninfarkti
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin harvinainen	Perifeerinen vaskulaarinen iskemia
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu
Harvinainen	Iskeeminen koliitti
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Harvinainen	Ihottuma, urtikaria, kutina, kasvojen turvotus
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleinen	Kuumotuksen, huonovointisuuden/väsymyksen tunne
Melko harvinainen	Kipu, painon, puristuksen tai ahdistuksen tunne. Nämä oireet ovat yleensä ohimeneviä, voivat olla voimakkaita ja voivat esiintyä missä osassa kehoa tahansa, esim. rintakehällä ja kaulan alueella
<b>Tutkimukset</b>	
Melko harvinainen	Verenpaineen kohoaminen noin 5 mmHG:llä (systolinen) ja 3 mmHg:lla (diastolinen) enimmillään 12 tuntia lääkkeen ottamisesta

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle :

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suuren, 25 mg:n, naratriptaaniannoksen antaminen terveelle miehelle nosti verenpainetta peräti 71 mmHg ja aiheutti haittavaikutuksia, mm. pyörrytystä, niskan jännitystä, väsymystä ja koordinaatiokyvyn häiriöitä. Verenpaine palasi normaaliksi 8 tuntia lääkkeen ottamisesta ilman farmakologisia interventioita.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksista plasman naratriptaanipitoisuuksiin ei ole tietoa.

### *Hoito*

Jos potilas saa yliannoksen naratriptaania on häntä tarkkailtava vähintään 24 tunnin ajan ja tarvittaessa hoidettava oireenmukaisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset 5HT<sub>1</sub>-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC02.

#### Vaikutusmekanismi

Naratriptaani on 5-hydroksitryptamiini<sub>1</sub> (5-HT<sub>1</sub>)-reseptoreiden, jotka välittävät vaskulaarista supistumista, selektiivinen agonisti. Naratriptaanilla on suuri affiniteetti kloonattuja humaanin 5-HT<sub>1B</sub> ja 5-HT<sub>1D</sub>-reseptoreita kohtaan; humaanin 5-HT<sub>1B</sub>-reseptorin ajatellaan vastaavan vaskulaarista 5-HT<sub>1</sub>-reseptoria, jonka stimulaatio johtaa intrakraniaalisten verisuonien supistumiseen. Naratriptaanilla on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta muihin 5-HT-reseptorialatyyppeihin (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> ja 5-HT<sub>7</sub>).

Eläimillä naratriptaani aiheuttaa vasokonstriktion karotisverenkierrossa. Eläinkokeiden tulokset viittaavat siihen, että naratriptaani estää myös kolmoishermon aktiiviteettia. Molemmat toiminnot saattavat selittää naratriptaanin vaikutusta migreeniin ihmisillä.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa vaste alkoi noin tunnissa ja teho oli suurimmillaan neljässä tunnissa. 2,5 mg naratriptaania oli ensivaiheessa hieman vähemmän tehokas kuin 100 mg sumatriptaania. 24 tunnin tarkastelussa molemmat olivat kuitenkin yhtä tehokkaita ja 2,5 mg naratriptaanilla esiintyi kliinisissä tutkimuksissa hieman vähemmän haittavaikutuksia kuin 100 mg sumatriptaanilla. 2,5 mg naratriptaania ei ole verrattu kliinisissä lääketutkimuksissa 50 mg:aan sumatriptaania.

### **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

Suurimmat naratriptaanipitoisuudet plasmassa saavutetaan 2 - 3 tuntia oraalisen annostelun jälkeen. 2,5 mg naratriptaanitabletin ottamisen jälkeen huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) on noin 8,3 ng/ml (95 % luottamusväli 6,5 - 10,5 ng/ml) naisilla ja 5,4 ng/ml (95 % luottamusväli 4,7 - 6,1 ng/ml) miehillä.

Oraalinen hyötyosuus on naisilla 74 % ja miehillä 63 %. Kliinisessä käytössä tehossa ja siedettävyydessä ei ole havaittu eroa sukupuolten välillä. Tämän vuoksi annostusta ei tarvitse määrittää sukupuolen mukaan.

#### Jakautuminen

Naratriptaanin jakautumistilavuus on 170 litraa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (29 %).

#### Biotransformaatio

Keskimääräinen puhdistuma iv-annostelun jälkeen oli miehillä 470 ml/min ja naisilla 380 ml/min. Puhdistuma munuaisten kautta on miehillä ja naisilla sama, 220 ml/min, mikä on enemmän kuin puhdistuma munuaiskeräisistä. Tämä viittaa siihen, että naratriptaani erittyy aktiivisesti munuaistiehyeistä. Naratriptaani erittyy pääosin virtsaan, 50 % annoksesta muuttumattomana naratriptaanina ja 30 % inaktiiveina metaboliitteina. *In vitro* monet sytokromi P450-isoentsyymit metaboloivat naratriptaania.

Naratriptaanilla ei siten odoteta olevan merkittäviä metabolisia interaktioita muiden lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Naratriptaani ei estä sytokromi P450-entsyymejä. Naratriptaanin potentiaalia indusoida sytokromi P450-entsyymejä ihmisellä ei ole tutkittu. Rottatutkimuksissa naratriptaanilla ei havaittu tällaista potentiaalia.

### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 6 tuntia.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Terveillä vanhuksilla (n = 12), puhdistuma oli noin 26 % pienempi ja AUC noin 30 % suurempi kuin terveillä nuorilla (n = 12) samassa tutkimuksessa (ks. kohta 4.2).

#### *Sukupuoli*

Naratriptaanin AUC ja  $C_{max}$  olivat miehillä noin 35 % pienempiä kuin naisilla, mahdollisesti johtuen samanaikaisesta ehkäisy pillereiden käytöstä. Kliinisesti tällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen (ks. kohta 4.2). Tämän vuoksi annostelua ei tarvitse määrittää sukupuolen mukaan.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Puhdistuma munuaisten kautta on naratriptaanin tärkein eliminaatioreitti. Täten munuaisten sairauksista kärsivillä potilailla altistuminen naratriptaanille voi olla suurempaa. Tutkimuksessa, jossa verrattiin munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä mies- ja naispotilaita (kreatiniinipuhdistuma 18 – 115 ml/min; n = 15) iän, sukupuolen ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin (n = 8), munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä  $T_{1/2}$  oli n. 80 % pitempi ja puhdistuma noin 5 % pienempi (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksalla on oraalisen naratriptaanin puhdistumassa vähäisempi merkitys. Tutkimuksessa, jossa verrattiin maksan vajaatoiminnasta kärsiviä mies- ja naispotilaita (Child-Pugh A ta B; n = 8) sukupuolen, iän ja painon mukaan samankaltaisiin terveisiin henkilöihin, jotka saivat oraalista naratriptaania, maksan vajaatoiminnasta kärsivillä  $t_{1/2}$  oli noin 40 % pitempi ja puhdistuma noin 30 % pienempi (ks. kohta 4.2).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä kerta- ja toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain käytettäessä annoksia, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin ihmisen maksimialtistuksen annokset.

Tavanomaiset *in vitro* ja *in vivo* -tutkimukset eivät osoittaneet naratriptaanilla olevan genotoksisia vaikutuksia.

Hiirillä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu kliinisen käytön kannalta merkittäviä kasvaimia.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tabletti:

Laktoosi, vedetön

Selluloosa, mikrokiteinen

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Makrogoli

Titaanidioksidi (E171)

Poly(vinyylialkoholi)

Talkki

Indigokarmiini (E132)

Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus oPA/Alu/PVC/Alu tai PVC/PE/PCTE/Alu

Pakkauskoot: 2, 3, 4, 6, 12, 18

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Tanska

info@orifarm.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34847

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

02-12-2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Naratriptan Orifarm 2,5 mg filmdragerade tabletter.

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller naratriptanhydroklorid motsvarande 2,5 mg naratriptan.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 81 mg laktos, vattenfri, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Grön, filmdragerad, avlång tablett cirka 12x5x4 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Akut behandling av huvudvärksfasen vid migränattacker med eller utan aura.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Naratriptan Orifarm bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk men är effektiv även vid intag senare under huvudvärksfasen.

Naratriptan Orifarm ska inte användas profylaktiskt.

#### Dosering

##### *Vuxna (18-65 år)*

Den rekommenderade dosen är en tablett à 2,5 mg.

Om migränsymtomen avklingar efter en första dos, men senare återkommer kan ytterligare en dos tas under förutsättning att det går minst fyra timmar mellan dosintagen. Den totala dygnsdosen får ej överstiga två tabletter à 2,5 mg.

Om effekten av en första dos uteblir skall inte samma attack behandlas med ytterligare en dos, då det inte är visat att en andra dos hjälper för samma attack. Naratriptan Orifarm kan tas vid nästkommande migränattacker.

##### *Ungdomar (12-17 år)*

I en klinisk studie utförd på ungdomar noterades ett mycket högt placebosvar. Effekten av naratriptan för denna åldersgrupp har inte visats, varför naratriptan inte kan rekommenderas.

### *Pediatrik population*

Naratriptan Orifarm rekommenderas inte till behandling av barn under 12 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

### *Äldre (över 65 år)*

Säkerheten och effekten för naratriptan hos individer över 65 år har inte utvärderats varför naratriptan inte kan rekommenderas till denna åldersgrupp.

### *Nedsatt njurfunktion*

Maximal dygnsdos till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion är en tablett à 2,5 mg. Användning av naratriptan är kontraindicerad till patienter med grav njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Maximal dygnsdos till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är en tablett à 2,5 mg. Användning av naratriptan är kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

Naratriptan Orifarm ska sväljas hela med ett glas vatten.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som har haft hjärtinfarkt, har känd koronarsjukdom, Prinzmetals angina/spasm i koronarkärlen, perifer kärlsjukdom eller som har symtom eller visar tecken på ischemisk hjärtsjukdom.

Patienter med anamnes på cerebrovaskulär sjukdom eller transitoriska ischemiska attacker (TIA).

Medelsvår eller svår hypertoni. Mild hypertoni som är bristfälligt kontrollerad.

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <15 ml/min) eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad C).

Samtidig användning av naratriptan och ergotamin, derivat av ergotamin (inklusive metysergid), eller en annan triptan/5-HT<sub>1</sub>-receptoragonist.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Naratriptan ska endast användas i de fall migrändiagnosen är helt säkerställd.

Naratriptan är inte indicerat vid hemiplegisk, basilaris- eller oftalmoplegisk migrän. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra allvarliga neurologiska tillstånd uteslutas innan man behandlar en patient med nydiagnostiserad migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Det bör noteras att migränpatienter kan löpa en ökad risk att drabbas av vissa cerebrovaskulära tillstånd (t ex cerebrovaskulära lesioner, transitoriska ischemiska attacker).

Säkerhet och effekt för naratriptan, givet under aurafasen som föregår migränhuvudvärk, har ännu inte fastställts.

Liksom med andra 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonister ska naratriptan inte ges till patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom inklusive patienter som är storrökare eller använder nikotinersättningsmedel utan att en utvärdering av eventuell kardiovaskulär sjukdom först görs (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas vid förskrivning till postmenopausala kvinnor samt män över 40 år med dessa riskfaktorer. Dessa utredningar identifierar dock inte alla patienter med hjärtsjukdom. Även hos

patienter utan underliggande hjärtsjukdom har i mycket sällsynta fall allvarliga kardiovaskulära sjukdomstillstånd förekommit vid behandling med 5-HT<sub>1</sub>-receptoragonister.

Efter intag av naratriptan kan övergående symtom förekomma såsom bröstsmärta och tryckkänsla som kan vara intensiva och stråla upp mot halsen (se avsnitt 4.8). Vid misstanke om att sådana symtom kan tyda på ischemisk hjärtsjukdom ska behandlingen med naratriptan avbrytas och adekvat utredning ombesörjas (se avsnitt 4.8).

Naratriptan innehåller en sulfonamidkomponent varför det finns en teoretisk risk för överkänslighetsreaktion hos patienter med känd överkänslighet mot sulfonamider.

Den rekommenderade dosen av naratriptan ska inte överskridas.

Serotonergt syndrom (inkluderande förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) har rapporterats vid samtidig behandling med triptaner och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). När samtidig behandling med naratriptan och en SSRI/SNRI är kliniskt motiverad bör patienten följas upp på lämpligt sätt, speciellt under början av behandlingen, i samband med doshöjning eller tillägg av annan serotonerg behandling (se avsnitt 4.5).

Förekomsten av biverkningar kan öka vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Om läkemedel mot huvudvärk används under längre tid kan huvudvärken förvärras. Om denna situation uppstår eller om förskrivaren kan anta att en överanvändning föreligger, ska patienten informeras och behandlingen avbrytas. Diagnosen ska misstänkas hos patienter som har frekvent eller daglig huvudvärk trots, eller pga, regelbunden användning av läkemedel mot huvudvärk.

Detta läkemedel innehåller vattenfri laktos. Patienter med något av följande sällsynta tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

I kliniska studier har interaktioner med alkohol eller föda inte påvisats.

Naratriptan hämmar inte monoaminoxidaser *in vitro*. På grund av detta har interaktionsstudier *in vivo* inte utförts med MAO-hämmare.

Från *in vitro* studier kan slutsatser dras att ett stort antal cytokrom P<sub>450</sub>-isoenzymer medverkar i en begränsad metabolisering av naratriptan. Kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra läkemedel som metaboliseras via specifika cytokrom P<sub>450</sub>-enzymer torde därför vara osannolika (se avsnitt 5.2).

I kliniska studier har man ej kunnat påvisa interaktion med betareceptorblockerare, tricykliska antidepressiva medel eller selektiva serotoninåterupptagshämmare.

Perorala antikonceptionsmedel minskar total clearance för naratriptan med 30% och rökning ökar total clearance med 30%. Dosjustering är inte nödvändig.

Då 60% av naratriptan utsöndras via njurarna med aktiv sekretion motsvarande ca 30% av total clearance kan interaktioner vara möjliga med andra läkemedel som också utsöndras via njurarna. På grund av säkerhetsprofilen för naratriptan saknar hämningen av dess utsöndring sannolikt betydelse. Möjligheten bör beaktas, att naratriptan kan hämma andra läkemedels aktiva utsöndring via njurarna.

Dokumentationen är begränsad om interaktion med ergotamin, ergotaminderivat, dihydroergotamin (DHE) och sumatriptan. Teoretiskt finns det en ökad risk för spasm i koronarkärlen med dessa och 5-HT<sub>1</sub>-agonister vid samtidig användning (se avsnitt 4.3).

Det bör gå minst 24 timmar efter att patienten tagit naratriptan innan ett läkemedel som innehåller ergotamin eller en annan triptan/5-HT<sub>1</sub> receptoragonist ges. Omvänt bör det gå minst 24 timmar efter att patienten tagit ett läkemedel som innehåller ergotamin innan naratriptan ges.

Det finns rapporter som beskriver patienter med symtom överensstämmande med serotonergt syndrom (inkluderande förändrat mentalt status, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) efter intag av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Utvärdering av djurförsök ger inte hållpunkter för direkt teratogena effekter. Hos kaniner har emellertid fördröjd benbildning hos foster och nedsatt livsduglighet hos embryon observerats.

Data från prospektiva graviditetsregister efter marknadsintroduktion har dokumenterat graviditetsutfall hos färre än 60 kvinnor som exponerats för naratriptan. Med anledning av att det lilla antalet graviditetsutfall kan ingen definitiv slutsats dras beträffande risken för fosterskador efter exponering för naratriptan.

Naratriptan ska endast ges till gravida kvinnor där man bedömer att den förväntade effekten hos modern överväger eventuell risk för fostret.

##### Amning

Naratriptan och/eller dess metaboliter passerar över i bröstmjolk hos råttor. Övergående påverkan på den pre- och postnatale utvecklingen hos nyfödda råttor har endast observerats då moderns dosexponering väl överstigit maximal exponering för människa. Inga studier har genomförts för att bestämma i vilken utsträckning naratriptan passerar över i modersmjolk. För att minimera barnets exponering rekommenderas att amning undviks 24 timmar efter behandling.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Dåsighet kan förekomma på grund av migränattacken eller dess behandling med naratriptan. Försiktighet rekommenderas när kvalificerade uppgifter ska utföras (t.ex. bilkörning eller handhavande av maskiner).

#### 4.8 Biverkningar

Vissa av symtomen rapporterade som biverkningar kan utgöra en del av själva migränattacken.

Biverkningar indelas under följande rubriker: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ).

<b>Immunsystemet</b>	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Vanliga	Myrkrypningar, yrselkänsla, dåsighet
Sällsynta	Somnolens

<b>Ögon</b>	
Mindre vanliga	Synstörning
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	Bradykardi, takykardi, palpitationer
Mycket sällsynta	Spasm i hjärtats kranskärl, angina, hjärtinfarkt
<b>Blodkärl</b>	
Mycket sällsynta	Perifer vaskulär ischemi
<b>Magtarmkanalen</b>	
Vanliga	Illamående, kräkningar
Sällsynta	Ischemisk kolit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Sällsynta	Hudutslag, näselfeber, klåda, ansiktsödem
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Vanliga	Värmekänsla, allmän sjukdomskänsla/trötthet
Mindre vanliga	Smärta, tyngdkänsla, tryck- eller åtstrammingskänsla. Dessa symtom är vanligtvis övergående men kan vara intensiva och ha varierande lokalisering, inklusive bröstorg och hals
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga	Blodtrycksförhöjning i storleksordningen 5 mm Hg (systoliskt) och 3 mm Hg (diastoliskt) upp till 12 timmar efter administrering

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PL 55  
 00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

En hög dos, 25 mg naratriptan, till en frisk manlig försöksperson gav förhöjt blodtryck med upp till 71 mm Hg och gav upphov till biverkningar såsom: "konstig känsla i huvudet", spänning i nacken,

trötthet och bristande koordinationsförmåga. Blodtrycket normaliserades 8 timmar efter intag utan någon farmakologisk behandling.

Det finns ingen dokumentation om hur hemodialys eller peritonealdialys påverkar plasmakoncentrationen av naratriptan.

### *Behandling*

Om överdosering inträffar med naratriptan ska patienten övervakas i minst 24 timmar samt ges nödvändig symtomatisk behandling.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva 5-HT-1-receptoragonister, ATC-kod: N02CC02

#### Verkningsmekanism

Naratriptan är en selektiv agonist för 5-hydroxitryptamin<sub>1</sub>(5-HT<sub>1</sub>)-receptorer, vilka medierar kärlsammandragning. Naratriptan har hög affinitet till klonade humana 5-HT<sub>1B</sub>- och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer. Den humana 5-HT<sub>1B</sub>-receptorn anses motsvara den vaskulära 5-HT<sub>1</sub>-receptor som medierar konstriktion av intrakraniella blodkärl. Naratriptan har liten eller ingen effekt på andra subtyper av 5-HT-receptorer (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> och 5-HT<sub>7</sub>).

Hos djur kontraherar naratriptan kranieella artärer inom carotisområdet. Dessutom tyder djurexperimentella fynd på att naratriptan hämmar aktivitet i trigeminusnerven. Båda dessa verkningsmekanismer kan bidra till naratriptans effekt på migrän hos människa.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska studier inträder effekten efter en timme och maximal effekt uppnås efter 4 timmar. Initial effekt av naratriptan 2,5 mg är något lägre än av sumatriptan 100 mg. Effekten över 24 timmar är emellertid likvärdig och förekomsten av biverkningar något lägre med naratriptan 2,5 mg än med sumatriptan 100 mg. Inga studier har genomförts för jämförelse av naratriptan 2,5 mg med sumatriptan 50 mg.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter oral administrering uppnås maximal plasmakoncentration efter 2-3 timmar. Intag av naratriptan à 2,5 mg ger C<sub>max</sub> cirka 8,3 ng/ml (95% konfidensintervall 6,5 -10,5 ng/ml) hos kvinnor och 5,4 ng/ml (95% konfidensintervall 4,7 - 6,1 ng/ml) hos män.

Biotillgängligheten efter oral tillförelse är 74% hos kvinnor och 63% hos män utan att några skillnader i effekt eller säkerhet har noterats mellan könen vid klinisk användning. Därför behövs ingen dosjustering efter kön.

#### Distribution

Naratriptans distributionsvolym är 170 l. Plasmaproteinbindningen är låg (29%).

#### Metabolism

Genomsnittligt clearance efter intravenös tillförelse var 470 ml/min hos män och 380 ml/min hos kvinnor. Renalt clearance är densamma hos män och kvinnor (220 ml/min) och är högre än den



glomerulära filtrationen vilket talar för att naratriptan utsöndras via aktiv renal tubulär sekretion. Naratriptan utsöndras huvudsakligen i urinen; 50% av dosen som oförändrat naratriptan och 30% som inaktiva metaboliter. *In vitro* metaboliseras naratriptan av ett stort antal cytokrom P<sub>450</sub> isoenzymer. Följaktligen förväntas inte naratriptan ge upphov till väsentliga metaboliska interaktioner med andra läkemedel (se avsnitt 4.5).

Naratriptan har inte visat sig inhibera några cytokrom P<sub>450</sub> enzymer. Eventuell human isoenzyminducerande potential av naratriptan är inte studerad. Några signifikanta förändringar i leverns cytokrom P<sub>450</sub> – isoenzymmönster hos råttor har inte kunnat påvisas.

### Elimination

Medelvärde för eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) är 6 timmar.

### Speciella patientgrupper

#### *Äldre*

Hos äldre friska försökspersoner (n=12) minskade clearance med 26 % och AUC ökade med 30% jämfört med friska unga försökspersoner (n=12) i en och samma studie (se avsnitt 4.2).

#### *Kön*

Naratriptans AUC och C<sub>max</sub> var cirka 35% lägre hos män jämfört med kvinnor, eventuellt beroende på samtidig användning av perorala antikonceptionsmedel. Vid klinisk användning har könsskillnader i effekt ej påvisats. Därför behövs ingen dosjustering relaterad till kön (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Naratriptan utsöndras huvudsakligen via njurarna. Följaktligen kan förhöjda plasmanivåer av naratriptan förekomma hos patienter med njursjukdom. Både män och kvinnor med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 18-115 ml/min; n=15) jämfördes i en studie med friska försökspersoner (n=8) som var matchade med avseende på kön, ålder och vikt. Patienterna med nedsatt njurfunktion hade cirka 80% längre  $t_{1/2}$  och cirka 50% minskning av clearance (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Levern spelar en mindre roll för clearance av oralt tillfört naratriptan. Patienter av båda könen med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A eller B; n=8) jämfördes i en studie med friska försökspersoner som var matchade med avseende på kön, ålder och vikt och som fick naratriptan peroralt. Patienter med nedsatt leverfunktion hade cirka 40% längre  $t_{1/2}$  och cirka 30% minskning av clearance (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier efter singel och upprepad dosering observerades prekliniska effekter endast vid doser klart överstigande maximal human exponering.

Naratriptan visade ej någon genotoxisk aktivitet i ett standardbatteri av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Inga kliniskt relevanta tumörer sågs vid carcinogenicitetsstudier på mus och råttor.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:  
Vattenfri laktos  
Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Makrogol

Titandioxid (E171)

Poly(vinylalkohol)

Talk

Indigokarmin (E132)

Gul järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blistertyp oPA/Alu/PVC/Alu eller PVC/PE/PCTE/Alu

Förpackningsstorlekar: 2, 3, 4, 6, 12, 18

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

DK-5260 Odense S

Danmark

info@orifarm.com

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34847

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-12-02